ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 18

CONTRIBUTION A L'ETUDE du DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE de l'Insuffisance Hépatique chez le Chien

SON TRAITEMENT PAR LA DIVANILLYDENE-CYCLOHEXANONE

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1951
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

LOUIS ROCH

Né le 12 octobre 1925 à Pessac (Gironde)

JURY
- Président : M. NANTA, *Professeur à la Faculté de Médecine.*
- Assesseurs :
  - M. DARRASPEN, *Professeur à l'École Vétérinaire.*
  - M. LASSERRE, *Professeur à l'Éeole Vétérinaire.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

1951

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
du
DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE
de l'Insuffisance Hépatique
chez le chien

SON TRAITEMENT
par la
DIVANILLYDENE-CYCLOHEXANONE

ECOLE NATIONALE VETÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 18

CONTRIBUTION A L'ETUDE du DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE de l'Insuffisance Hépatique chez le Chien

SON TRAITEMENT PAR LA DIVANILLYDENE-CYCLOHEXANONE

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1951
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

LOUIS ROCH

Né le 12 octobre 1925 à Pessac (Gironde)

JURY
- Président : M. NANTA, *Professeur à la Faculté de Médecine.*
- Assesseurs :
  - M. DARRASPEN, *Professeur à l'École Vétérinaire.*
  - M. LASSERRE, *Professeur à l'École Vétérinaire.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

1951

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

MM.

Directeur honoraire. . . . . MARTIN.
Professeur honoraire. . . . . LECLAINCHE.
Directeur. . . . . PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie. . . . . GODFRAIN.
Anatomie. . . . . FLORENTIN.
Physiologie. . . . . BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes. . . . LOMBARD.
Parasitologie. . . . . BRIZARD.
Médecine. . . . . DARRASPEN.
Chirurgie. . . . . LASSERRE.
Pathologie du Bétail. . . . . BERTHELON.
Maladies Microbiennes. . . . . SAURAT.
Zootechnie. . . . . PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie. . . . . BENOIT.
Médecine. . . . . FLORIO.
Chirurgie. . . . . PUGET.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail. . . . . TOURNUT.
Maladies Microbiennes. . . . . LAUTIÉ.
Physiologie. . . . . LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des Poissons. . . . . SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

À MON PERE, A MA MÈRE

Modeste témoignage d'affection et de reconnaissance pour l'exemple qu'ils m'ont donné et les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi.

A MES GRANDS PARENTS

A MON FRERE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

À NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Dont nous n'oublierons jamais la grande bonté.

Témoignage de vive gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

Dont nous conserverons toujours le souvenir de haute conscience.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FLORIO

Chef de Travaux Agrégé
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Nous lui exprimons nos bien vifs remerciements pour ses conseils éclairés et l'aide active qu'il nous a apportée dans l'élaboration de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VENDEL

Vifs remerciements.

A NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE

A NOS CAMARADES D'ETUDES

AVANT-PROPOS

Nous tenons à exprimer aux maîtres qui nous ont formé notre sincère gratitude.

Nos remerciements vont tout spécialement vers le Professeur Vincent qui a gracieusement mis son laboratoire à notre disposition, vers le Professeur Darraspen dont les conseils éclairés nous ont été du plus précieux secours.

Notre reconnaissance va également vers le Docteur Florio, agrégé de médecine, qui nous a suggéré le sujet de cette thèse et en qui nous avons toujours trouvé un maître plein de dévouement.

INTRODUCTION

Une récente communication de Ch. DUBOIS et VANLERENBERGHE est venue attirer à nouveau l'attention sur les propriétés cholérétiques et cholagogues de la Divanillydène-cyclohexanone, déjà mises en valeur par VINCKE et NEVER, EUCHER, GAMNA et GRANDI.

Nous avons voulu vérifier ces propriétés et recommander, dans le cas où les résultats obtenus sur les animaux atteints de troubles de la fonction hépatique seraient positifs, ce nouveau médicament à l'attention du clinicien.

Parmi les techniques de laboratoire auxquelles fait appel ce dernier pour l'aider dans les diagnostics des maladies hépatiques, une place de plus en plus considérable a été faite, durant cette dernière décade, aux méthodes sérologiques. Nous avons fait appel à certaines d'entre elles pour porter ce diagnostic sur les animaux soumis à l'action de la Divanillydène-cyclohexanone.

Dans une première partie nous traiterons de ces méthodes.

La deuxième partie sera réservée à l'étude de la Divanillydène-cyclohexanone.

Enfin après avoir relaté nos observations cliniques, nous conclurons, d'une part sur la valeur des tests employés comme moyen de diagnostic, d'autre part sur celle du chologogue et chlolérétique envisagé.

CHAPITRE PREMIER

MOYENS DE DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE HEPATIQUE

L'exploration fonctionnelle du foie soupçonné d'insuffisance peut être faite d'une manière rapide par l'examen des urines.

Mais cette méthode ne permet de porter qu'un diagnostic qualitatif. Pour doser le degré d'atteinte de la cellule hépatique il est nécessaire d'avoir recours aux méthodes sérologiques.

1° Examen des urines.

A. *Recherches des Pigments biliaires.*

Deux réactions sont utilisées :

a) Réaction à l'acide nitrique : Méthode de Gmelin.

Dans un verre conique contenant l'urine, on introduit de l'acide nitrique à l'aide d'un entonnoir. A la limite, acide nitrique, urine, on note la présence d'anneaux successivement verts, bleus, violets, jaunes, rouges, de haut en bas, si l'urine contient des pigments biliaires. Ce sont des produits d'oxydation de la bilirubine. L'anneau vert est dû à la biliverdine.

b) Réaction au Chlorure de baryum : Méthode de Grimbert,

On introduit dans un tube 10 cc. d'urine et 1 cc. environ d'une solution de chlorure de baryum à 10 %.

Il se forme un précipité de sulfates, phosphates, etc..., et de bilirubinate de baryum.

On sépare le précipité par filtration ou centrifugation et on le dilue dans 5 cc. d'alcool chlorhydrique à 5 %.

On porte une ou deux minutes au bain-marie bouillant. Une coloration bleu-verdâtre indique la présence de pigments biliaires.

B) *Recherches des Sels biliaires.*

Pour cette recherche, deux réactions sont utilisées dans la pratique courante.

a) Réaction à la Fleur de soufre : Réaction de Hay.

L'urine versée dans un verre à pied est saupoudrée en surface avec un peu de fleur de soufre. La réaction est positive si la fleur de soufre coule au fond du verre.

b) Réaction de Petterkoffer.

On ajoute à 10 cc. d'urine quelques gouttes d'une solution de saccharose et d'acide sulfurique. On porte le tube bec Bunsen jusqu'à une température inférieure à 70 degrés.

Lapparition d'une coloration rouge violacée indique la présence de sels biliaires.

2° Diagnostic sérologique de l'insuffisance hépatique.

Le foie, organe aux innombrables fonctions, peut être étudié par un grand nombre de moyens fort divers,

Un groupe d'entre eux vise à deceler des troubles dans la fonction protéique du foie, son rôle fondamental dans l'édification protéique.

Nous distinguerons dans ce groupe :

a) Des techniques qui permettent de déceler d'une façon quasi-instantanée un trouble de la cellule hépatique: Réactions au sulfate de cuivre, thymol test; Réaction à l'eau distillée;

b) Des techniques qui permettent de déceler ce trouble mais d'une manière beaucoup plus lente : Dosage de l'urée et des Polypeptides; Déterminaison du Rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$

Mais alors que les premières nécessitent l'utilisation d'un appareillage coûteux, les autres sont à la portée de n'importe quel praticien vu la simplicité de leur exécution.

Nous avons utilisé simultanément ces diverses techniques.

Une description détaillée des premières que nous appellerons méthodes rapides sera faite, les méthodes lentes ne faisant l'objet que d'un simple rappel parce que plus anciennes et mieux connues.

A. *Méthodes lentes.*

a) *Polypeptides . . Urée.*

Intérêt de ce Rapport.

C'est au foie qu'est dévolue la plus grande part de l'épuration du sang en Polypeptides. L'insuffisance hépatique en contrariant la transformation des grosses molé-

cules peptidiques en amino-acides peut entraîner une Hyperpolypeptidémie dite d'épuration. Cette fonction protéopexique du foie marche de pair, à l'état normal, avec la fonction uréopoïétique, en ce sens que les Polypeptides fixés par le foie sont en majeure partie transformés en Urée.

Comme d'autre part c'est surtout au foie qu'incombe l'Uréogénèse, on conçoit que les déficiences hépatiques puissent s'accompagner d'une réduction dans la production (CRISTOL).

Etant donné cette double participation du foie dans la Régulation de la polypeptidémie et de l'Azotémie, il était intéressant de rechercher au point de vue absolu et relatif ces valeurs pour affermir le diagnostic des Hépatopathies.

Les auteurs belges : F. LIEGEOIS, J. BROUWERS et J. DERIVAUX ont, de plus, préconisé la recherche du Rapport existant entre les Polypeptides et l'Urée.

Dosages.

Les Polypeptides sont dosées sur Sérum par la méthode de l'Index-Tyrosine du double azote de GRIFFON et SPAYE.

L'Urée est dosée sur sang total ou Sérum de préférence, à l'aide de l'Uréomètre d'YVON sur la cuve à mercure.

La méthode est basée sur la décomposition de l'Urée par l'Hypobromite de soude.

On apprécie les résultats à l'aide de la cellule photoélectrique et d'une courbe étalon.

Résultats.

Des observations de F. Liegeois, J. Brouwers et J. Derivaux, sur le chien, il résulte que :

A l'état normal : Les valeurs absolues varient dans des limites étroites.

Polypeptides : 11 à 32 mmg. (moyenne : 21 mmg. : Liegeois et Terache) par litre de sang;

Urée : 15 à 80 cg. (généralement 15 à 40 cg. par litre de sang). Pour les valeurs supérieures on doit s'enquérir du régime, des boissons, du fonctionnement rénal, etc...

Ils en déduisent :

$$\frac{\text{Polypeptides}}{\text{Urée}} = \text{normalement entre 0,014 et 0,21 pour le chien.}$$

A l'état pathologique : On note une Hyperpolypeptidémie presque constante. L'urée a varié dans l'ensemble en sens inverse des Polypeptides mais cependant avec une constance et une intensité moindres.

Une Hyperazotémie coexistant avec une Hyperpolypeptidémie s'explique par l'atteinte simultanée du rein, contrôlée par la présence d'albumine dans les urines ou de lésions de néphrite à l'autopsie. Or, la néphrite s'accompagne souvent de rétention d'urée (R. Lacaze).

Pour les auteurs belges les variations du rapport $\frac{\text{Polypeptides}}{\text{Urée}}$ seraient encore plus expressives et au-

raient un grand intérêt du point de vue diagnostic: l'augmentation de ce rapport aurait une signification hépatique réelle.

Mais ce rapport a dans l'insuffisance hépatique une valeur plus pronostique que diagnostique. Il semble qu'on puisse affirmer que le rapport est d'un pronostic favorable lorsqu'il est compris entre 0,030 et 0,080. Quand il est supérieur ou inférieur à ces limites, le pronostic devient grave sinon fatal (R. Lacaze). De fait, ce rapport n'a de signification hépatique réelle que dans la mesure où l'insuffisance rénale n'existe pas : présente, celle-ci, entraîne toujours une rétention polypeptidique qui fausse le rapport.

b) *Cholestérol Estérifié — Cholestérol total.*
Intérêt de ce rapport.

Toute atteinte de la cellule hépatique entrave l'estérification du cholestérol et par conséquent entraîne la diminution de ce rapport.

Dosages.

Le cholestérol total et le cholestérol estérifié sont dosés par la méthode de Paget et Pierrat. On apprécie les résultats à l'aide de la cellule photoélectrique et d'une courbe étalon.

Résultats.

La valeur normale du rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ est comprise entre 0, 65 et 0,80.

A des valeurs anormalement basses, correspondent l'Hyperpolypeptidémie et la présence d'éléments de la bile dans les urines auxquelles vient se joindre, en l'absence de répercussion rénale, une diminution de l'Urée sanguine.

Un rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ anormalement élevé permet de diagnostiquer un hyperfonctionnement de la fonction glycogénique et par suite de toutes les fonctions.

En un mot la valeur de ce rapport serait donc un reflet exact de l'activité hépatique.

B. *Méthodes rapides.*

Un véritable bouleversement des protéines du sérum, non pas tant du point de vue quantitatif global que du point de vue qualitatif, évolue parallèlement au déficit fonctionnel du foie. L'examen du sérum sanguin peut le mettre en évidence par des réactions souvent empiriques mais qu'on tend à mieux connaître actuellement; leur mécanisme parait procéder d'une instabilité particulière des grosses molécules de gamma-globulines dans une « atmosphère » relativement pauvre en colloïdes protecteurs, sérum albumine en particulier.

Nous n'envisagerons ici que quelques réactions de floculation. Pour terminer ce chapitre, nous donnerons les principes généraux de l'Electrophotomètre P. Meunier, appareil utilisé pour le dosage de ces réactions.

Aucune échelle de nombres n'avait encore été établie d'une manière satisfaisante pour permettre de porter un diagnostic positif ou négatif par l'examen électrophoto-

métrique des sérums animaux, ces nombres étant seulement connus d'une manière précise pour le sérum humain. Nous basant sur les résultats fournis par la recherche de l'urée et des polypeptides sanguins, la détermination du rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$, méthodes dont la valeur a depuis longtemps été démontrée, nous avons cherché à déterminer cette échelle de valeurs. Les efforts que nous avons faits dans ce sens n'ont, malheureusement pas été couronnés de succès.

a) *Thymol Test de* MACLAGAN.

Cette réaction préconisée par MACLAGAN en 1944 est particulièrement séduisante par son extrême simplicité.

Son principe réside dans le fait qu'une solution tampon saturée de Thymol, se trouble plus ou moins intensément en présence de certains sérums qui sont justement ceux de sujets hépatiques.

Réactif.

C'est une solution tampon de pH = 7,8 saturée de thymol. On ajoute à 500 cc. d'eau distillée, 1,03 g. de barbiturate de Sodium, 1,38 g. d'acide barbiturique et environ 3 g. de thymol. On chauffe progressivement jusqu'à début d'ébullition. On agite aussitôt et on laisse refroidir. A la solution qui est alors trouble, on ajoute une petite quantité de thymol pulvérisé et on laisse reposer douze heures à la température de 20 à 25 degrès. On agite à nouveau et on filtre.

Réaction.

Le sérum étant mis en contact avec cette solution, un trouble se produit. On estimait son intensité par comparaison avec les tubes étalons d'une gamme servant au dosage de l'albumine.

Adaptation Technique de D. VINCENT *et* G. SEGONZAC :

Pour rendre la méthode plus précise et plus graduée dans ses résultats, D. VINCENT et G. SEGONZAC opèrent une titration néphélémétrique du trouble obtenu à l'Electrophotomètre de MEUNIER.

On ajoute à 6 cc. de solution tampon de thymol de MACLAGAN 0,1 cc. de sérum. On agite. Le trouble est développé en 15 minutes. On titre alors à l'électrophotomètre (cuve de 1 cm., écran jaune 57, diaphragme 10). Du nombre de degrés du tambour on déduit celui donné par un témoin obtenu avec 6 cc. de sérum physiologique et 0,1 cc. du sérum étudié.

Si le trouble est trop intense, on fait une mesure en s'aidant des surcharges ou mieux en diluant à 1/2 ou 1/4 l'essai dans un volume approprié de tampon au thymol.

Les sérums humains normaux ont donné à VINCENT et SEGONZAC des résultats compris entre 10 et 40 degrès électrophotométriques.

Valeur clinique de la Réaction au Thymol.

MACLAGAN trouve la réaction positive dans 120 cas sur 130 d'hépatite infectieuse (10,3 unités MACLAGAN en moyenne soit 62 degrés électrophotométriques), dans tous

les cas de cirrhoses (14,2 unités MACLAGAN en moyenne soit 85 degrés électrophotométriques) et dans 47 % des cas d'hépatite arsénicale. Au contraire, dans l'ictère par obstruction elle n'est légèrement positive que dans 3 cas sur 39. MACLAGAN estime que la réaction au thymol doit être utile dans le diagnostic différentiel des ictères comme test de l'altération du parenchyne hépatique. Dans les ictères infectieux cette réaction devient positive dès l'installation de l'ictère mais il est à remarquer qu'elle peut le demeurer plusieurs semaines après le retour à la normale de la Bilirubinémie.

En ce qui concerne les sérums animaux, les seuls chiffres connus de nous ont été donnés par A. MARTIN et S. TALEISNIK : à savoir 1.6 à 3 unités MACLAGAN soit 9.6 à 18 degrés électrophotométriques chez le chien atteint d'insuffisance hépatique.

b) *Réaction au Sulfate de cuivre.*

Elle fut décrite par KUNKEL en 1947.

Cette réaction dose électivement les gamma-globulines.

Réactif.

On utilise une solution de sulfate de cuivre à 23 ‰ faite avec une solution stock à 11.5 ‰ et 499 cm^3 d'eau distillée.

Réaction.

A un dixième de centimètre cube de sérum, on ajoute 6 cc. de solution de sulfate de cuivre.

Dans un tube témoin, on mélange un dixième de centimètre cube de sérum et 6 cc. de sérum physiologique.

Le trouble peut être apprécié à l'électrophotomètre après vingt minutes.

Résultats.

La réaction est positive si le sérum humain donne une déviation de plus de cent vingt degrés électrophotométriques.

c) *Test à l'eau distillée.*

En 1948, une nouvelle réaction de l'insuffisance hépatique était préconisée. On peut l'appeler « réaction à l'eau distillée ».

Le mécanisme de cette réaction est dû à la précipitation des globulines du sérum. Il a été établi depuis longtemps que certaines fractions globuliniques sont insolubles dans l'eau distillée et précipitent du sérum par dilution.

Les fractions globuliniques précipitées semblent se rattacher aux globulines-béta et plus accessoirement aux globulines-gamma. Le mécanisme de la réaction à l'eau ditillée s'apparente donc assez étroitement à celui du thymol test.

Technique utilisée par D. VINCENT *et* M. GIRARD.

Quatre dilutions de sérum à 1/10e, 1/20e, 1/50e, 1/100e sont faites à l'aide d'eau distillée. Pour ce, on mesure dans quatre tubes : 1, 0,5, 0,2, 0,1 cc. de sérum et on complète à 10 cc. par de l'eau distillée.

On mesure l'intensité du trouble obtenu après une demi-heure à l'électrophotomètre de MEUNIER (cuve de 1 cm., filtre jaune 57, diaphragme 10).

D'après les résultats donnés par les sérums de sujets humains normaux, VINCENT et GIRARD ont noté comme

positives les réactions donnant un trouble supérieur à 60 degrés électrophotométriques, le zéro étant obtenu avec le même sérum dilué dans du sérum physiologique, afin d'éviter l'erreur due à la coloration propre du sérum. Selon leurs observations le trouble le plus intense est habituellement donné par la dilution au 1/10^{e} ou au 1/20^{e}, les autres ne manifestant un trouble important que dans le cas de réactions très fortement positives.

Résultats et valeur clinique.

Ayant expérimenté sur le sérum de plus de 120 sujets parmi lesquels 70 environ étaient atteints d'affections hépatiques, hépatobiliaires ou de troubles dyspeptiques pouvant être, dans une certaine mesure, rattachés au foie, VINCENT et GIRARD concluant que le test à l'eau distillée, réaction simple d'exécution, peut entrer dans la lignée des épreuves sérologiques qui prennent un intérêt de plus en plus considérable pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique.

Toutefois sa spécificité est loin d'être absolue et sa sensibilité apparaît inférieure à celle du thymol-test de MACLAGAN. Il ne semble pas qu'il apporte des qualités nouvelles susceptibles de détourner à son profit la faveur dont jouissent actuellement d'autres réactions notamment la réaction au thymol auprès des cliniciens et des biologistes.

d) *Electrophotomètre de* P. MEUNIER.

But et principe de l'appareil.

L'Electrophotomètre de MEUNIER est destiné à la mesure de l'absorption de la lumière par des solutions colorées ou des liquides troubles dans des régions spectra-

les délimitées. Cette mesure peut servir à déterminer la concentration en corps absorbant, matière colorante dissoute ou solide en suspension. C'est là le principe des dosages dits colorimétriques ou opacimétriques.

Depuis longtemps déjà, la comparaison de solutions colorées de concentrations différentes a été utilisée à des fins quantitatives. Cette comparaison présente cependant l'inconvénient d'exiger la préparation de solutions de titre connu dites solutions étalons.

Un grand progrès a été réalisé par l'emploi de photomètres qui mesurent directement le rapport de la lumière incidente I^o à la lumière I transmise par le liquide absorbant. A chaque valeur de ce rapport on peut, dans des conditions données, faire correspondre une concentration déterminée en corps absorbant : on fait alors de la colorimétrie dite « absolue ».

Mais c'est toujours l'œil humain qui reste l'organe de jugement. Sur lui, sur l'état de fatigue de l'observateur repose toute la précision finale.

Conserver les avantages de la colorimétrie absolue mais en même temps améliorer la précision, la fidélité et la rapidité des mesures, tels ont été les buts essentiels qui ont amené Paul MEUNIER à faire appel aux cellules photoélectriques. Pour obtenir ces améliorations dans des conditions commodes, il s'est adressé aux cellules au Sélénium à couche d'arrêt.

Nous arrêterons ici cette introduction théorique qui nous semble suffisante puisque nous avons donné le but et le principe général de l'Electrophotomètre Paul MEUNIER.

Il serait nécessaire, en effet, pour .entreprendre une description plus approfondie de celui-ci d'entrer dans des considérations physiques et mathématiques qui ne trouvent pas leur place ici.

e) *Valeur des tests sur le Chien normal.*

Les examens du sérum recueilli sur des chiens normaux ont donné pour chacun de ces tests les valeurs moyennes suivantes :

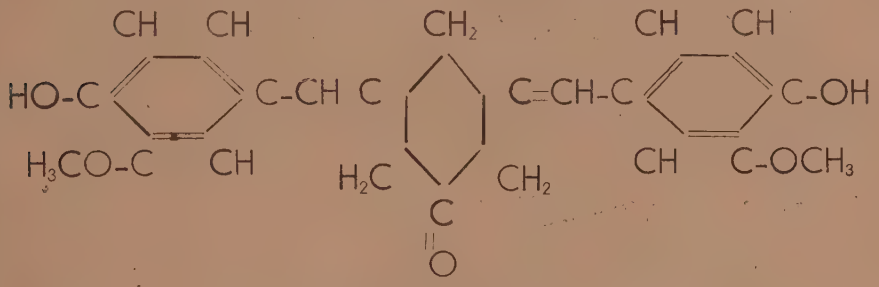
Thymol test.	7	
Réaction au sulfate de cuivre	15	
Test à l'eau distillée.	(1/10)	: 15
	(1/20)	: 11
	(1/50)	: 3
	(1/100)	: 0

CHAPITRE II

ETUDE DE LA DIVANILLYDENE-CYCLOHEXANONE

1° Formule.

La divanillydène-cyclohexanone est un produit de synthèse nouveau, pur et non toxique dont l'action stimulante des fonctions hépatiques a été mise en lumière par des travaux récents. Il répond à la formule suivante :



2° Présentation.

Fabriqué dans les laboratoires « Ana » il est livré dans le commerce sous le nom de : « Vanilone ».

Il se présente sous forme de dragées à avaler ou à croquer, dragées dosées à 0,05 g. de produit actif :

Flacons de 250 dragées;
Boites de 75 dragées;
Boites de 25 dragées.

3° Propriétés thérapeutiques.

L'action cholétérique de la divanillydène-cyclohexanone a été observée pour la première fois par E. Vincke et H. E. Never sur le chien porteur d'une fistule permanente duodénale suivant la technique de Kestner puis sur l'homme au moyen du cathétérisme duodénal avec la sonde de Einhorn et Gros par Heucker qui constata en même temps une action cholécystokinétique de ce produit.

Dubois (Ch.), Vanlerenberghe (J.) et Vanlerenberghe-Rotru (F.) introduisent une canule dans le cholédoque d'un chien anesthésié soit au Choralose, soit le plus souvent au Nembutal en injection intraveineuse.

Ils recueillent la bile de 20 en 20 minutes ou de demi-heure en demi-heure pendant une heure. Ils injectent lentement dans la veine saphène, 5, 10, 15 cc. d'une solution à 5 ‰ de divanillydène-cyclohexanone, ce qui, suivant le poids de l'animal, représente de 7,5 mg. à 12,5 mg. par kilog. et continuent de recueillir la bile toujours de 20 en 20 minutes ou de demi-heure en demi-heure pendant une heure de plus.

Dans certaines de ces expériences ils lient le canal cystique pour ne recueillir que la bile hépatique. Dans les autres, ils s'abstiennent de faire cette ligature et recueillent donc alors à la fois la bile hépatique et la bile vésiculaire.

L'injection de la divanillydène-cyclohexanone est toujours suivie d'une augmentation de l'écoulement biliaire qui est en moyenne de 36 % avec un maximum de 54 % dans les expériences avec ligature du canal cystique (bile

hépatique), et de 60 % avec un maximum de 95 % dans celles où la ligature n'a pas été pratiquée (bille totale : hépatique et vésiculaire).

Ces résultats montrent que d'une part ce corps est nettement un cholérétique (augmentation de la seule bile hépatique) et que d'autre part ce corps possède aussi, vraisemblablement, la propriété de provoquer la contraction de la vésicule biliaire : action cholécystokinétique (augmentation beaucoup plus marquée de la bile totale).

L'analyse chimique comparative des échantillons de bile recueillie pendant une heure avant et après l'injection donne des résultats qui sont également en faveur de cette action cholecystokinétique : DUBOIS, VANLERENBERGHE (J.) et VANLERENBERGHE-ROTRU (F.) calculent en effet, pour chaque échantillon, l'extrait sec, dosent le cholestérol et constatent que dans toutes les analyses effectuées sur la seule bile hépatique (expérience avec ligature du canal cystique) les quantités d'extrait sec et de cholestérol n'ont guère varié, ou ont même diminué.

Expérience 1.

	EXTRAIT SEC	CHOLESTÉROL
Avant injection.	259 mg.	2,22 mg.
Après injection.	262 mg.	2,28 mg.

Expérience 2.

Avant injection.	993 mg.	12,60 mg.
Après injection.	959 mg.	6,50 mg.

Tandis que dans un certain nombre d'analyses pratiquées sur la bile totale ces quantités ont considérablement augmenté.

Expérience 3.

	EXTRAIT SEC	CHOLESTÉROL
Avant injection.	171,6 mg.	4,16 mg.
Après injection.	264 mg.	5,28 mg.

Expérience 4.

Avant injection.	296 mg.	1,32 mg.
Après injection.	486 mg.	2,28 mg.

Il importe toutefois de souligner que cette augmentation de l'extrait sec et du cholestérol dans la bile totale n'a pas été observée dans tous les cas.

En conclusion :

La divanillydène-cyclohexanone augmente la secrétion biliaire : c'est un Cholérétique.

Elle provoque la contraction de la vésicule biliaire : c'est donc également un Cholécystokinétique mais cette action cholécystokinétique n'est pas aussi constante que l'action cholérétique.

4° Toxicité.

La divanillydène-cyclohexanone est atoxique à dose thérapeutique.

La dose utile chez l'homme et chez l'animal est de 0,02 g. à 0,08 g. par kilog.

La dose lethale chez l'animal est de 1,8 g. par kilog.

5° Indications thérapeutiques et Posologie.

Ces indications peuvent être groupées sous cinq rubriques :

a) *Insuffisance hépatique simple.*

Une à deux dragées une demi-heure avant les deux principaux repas, chaque dragée contenant 0,05 g. de produit actif.

b) *Infection des voies hépato-biliaires.*

Angiocholites, Cholécystites, Ictère catarrhal, Ictères toxiques, Accidents infectieux de la Lithiase bilaire.

Une à deux dragées, une demi-heure avant chacun des trois repas.

c) *Constipation des hépatiques.*

Deux à trois dragées le soir avant le sommeil.

d) *Hépatites chroniques.*

Cirrhoses atrophiques et hypertrophiques.

Quatre à huit dragées par 24 heures.

e) *Insuffisance hépato-rénale et Syndrome azotémique.*

Six à huit dragées par 24 heures.

Cette indication du produit dans les syndromes azotémiques, urémiques ou urémigènes par insuffisance hépato-rénale, mérite d'être soulignée. Il est en effet capable de faire baisser le taux de l'urée sanguine et des polypeptides sanguins : plusieurs de nos observations cliniques en témoignent.

Cette posologie utilisée chez l'homme a été mise en œuvre chez le chien. Après différents tâtonnements, nous avons abandonné les doses journalières de 12 dragées

réparties en trois fois dans la journée; parfois bien tolérées, ces doses occasionnaient, dans un certain nombre de cas, des vomissements et une diarrhée plus ou moins abondante.

Nous prescrivons, selon la taille, de 6 à 8 dragées par jour, réparties en trois ou quatre prises, espacées de deux à trois heures. Il s'agit là, bien entendu, de doses d'attaque qui sont, par la suite, ramenées, lorsque l'amélioration se stabilise, à 4, puis 2 dragées par jour. Même à petites doses, les dragées peuvent déterminer une action laxative, d'ailleurs bénéfique puisqu'elle favorise l'expulsion des corps toxiques accumulés dans l'organisme à la suite de l'insuffisance hépatique ou hépato-rénale.

Chez le cheval, trente dragées ingérées en deux fois sont bien supportées.

CHAPITRE III

TEST CLINIQUES

Nous avons recueilli nos observations sur des chiens présentés ou hospitalisés dans le service de Clinique médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse. Un seul cheval a été soumis à l'action de la divanillydène-cyclohexanone.

Le sang est recueilli par ponction veineuse à la veine jugulaire. La région est préparée soigneusement en coupant les poils et en désinfectant à l'alcool. Une asepsie rigoureuse doit être observée pendant la récolte du sang et pendant les manipulations ultérieures.

En effet, le sang recueilli sans soin se putréfie rapidement, ce qui fausse les résultats obtenus.

Le sang qui s'écoule par l'aiguille est recueilli dans un verre contenant ou non du citrate de soude. Dans le premier cas on centrifuge le sang, dans le deuxième on laisse coaguler et on décante le sérum au bout de 24 heures.

***

Observation N° I.

Chienne de 10 ans, hospitalisée. Dans le but de créer un ictère phosphoré, on lui administre des gouttes d'huile phosphorée que l'on mélange à sa ration alimentaire.

L'huile phosphorée répond à la formule :

Phosphore.	1
Huile d'amande décolorée.	95
Ether officinal.	4

Le 1er février le sérum est analysé :

Thymol test : 13.
Sulfate de cuivre : 4.

Les 2 et 3 février on fait prendre à l'animal 15 gouttes d'huile phosphorée.

Les 4, 5, 6, 7 février : 20 gouttes.

Le 7 février la sérologie et l'examen des urines donnent les résultats suivants :

1. *Uurines :*

Pigments biliaires : + +. Sels biliaires : 0.

2. *Sang :*

Urée: 0 g. 15.
Polypeptides : 39 mg.
Albumine : 0.
Sucre : 0.
Thymol test : 7.
Sulfate de cuivre : 35.

Du 8 au 15 février : 20 gouttes d'huile phosphorée.

Le 15, le foie est sensible à la palpation. Les muqueuses sont subictériques.

Le sérum est analysé :

Urée : 0,32.
Polypeptides : 57,60 mg.
Cholestérol estérifié
$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$: 0,38.
Thymol test : 0.

Sulfate de cuivre : 11.

Test à l'eau distillée : < 0 < 0 < 0 < 0

Nota. — Dans le but de savoir si le sérum subit des modifications importantes, consécutives à l'ancienneté, les mêmes réactions sont faites six jours plus tard. Les résultats obtenus permettent de répondre par l'affirmative.

Thymol test : 16.

Sulfate de cuivre: 139.

Test à l'eau distillée : 78,5 (1/10), 93 (1/20), 0 (1/50), 0 (1/100).

Devant la discordance des résultats obtenus par le dosage de l'urée, des polypeptides et la valeur du rapport cholestérol estérifié / cholestérol total d'une part, les réactions au thymol test, sulfate de cuivre et eau distillée d'autre part, l'autopsie de l'animal est décidé.

Le foie présente des lésions de cirrhose hypertrophique et de congestion des veines centrolobulaires. Seuls les dosages de l'urée et surtout des polypeptides et le rapport cholestérol E / T — ont témoigné de l'insuffisance hépatique.

***

Observation N° II.

Chienne griffon, de l'Ariège appartenant à M. P..., chemin Lignères à Toulouse, présentée le 29 octobre 1949 pour ictère. La température est de 39°2,

Le 29 octobre : on procède à un examen sanguin, une analyse d'urine et de sang.

L'étalement sanguin ne décèle rien d'anormal.

L'analyse d'urines révèle la présence d'albumine et une forte proportion de pigments biliaires (+ + +).

Dans le sérum on trouve : 0,45 g. d'urée et 41,80 mg. de polypeptides.

Le diagnostic d'ictère hépatique est porté.

On commence un traitement au vanilone par l'administration de 12 dragées.

Les 30 et 31 octobre : 12 dragées par jour en trois fois dans la journée.

Le 1er novembre : les urines sont plus claires et plus abondantes. Température : 38°1.

12 comprimés de « Vanilone ».

Le 2 novembre : On injecte 30 cc. de sérum glucosé et on fait déglutir 12 comprimés de vanilone à l'animal dont l'état général est bon.

Le 3 novembre: Les urines ne contiennent plus de pigments biliaires mais seulement des traces d'albumine.

La quantité d'urée sanguine est de 0,25 g. et celle de polypeptides de 31 mg.

30 cc. de sérum glucosé et 6 dragées de vanilone.

Le 4 novembre: Les muqueuses sont à peine subictériques.

L'état général est excellent.

L'animal quitte les Hôpitaux — On fait poursuivre le traitement au « Vanilone » par le propriétaire pendant trois jours à la dose de 4 comprimés par jour.

Observation N° III,

Loulou de Poméranie, âgé de 4 mois, présenté par M^me^ P..., avenue Camille-Pujol, en clinique le 2 novembre.

La température est de 38°6. Les muqueuses et le tégument sont fortement ictériques.

Un étalement de sang ne décèle pas la présence de piroplasmes. Les ictères leptospirosique et piroplasmique sont éliminés.

L'examen des urines décèle la présence d'une forte proportion de pigments biliaires.

On fait déglutir 3 dragées de « Vanilone » matin et soir.

Dans l'après-midi, l'animal présente des vomissements bilieux.

Le 3 novembre : La température est de 38°2. Les muqueuses sont moins ictériques.

Six dragées de « Vanilone ».

Le 4 novembre : La température est de 37°9. L'état général est mauvais : l'anorexie est complète, la déshydratation très avancée.

On fait déglutir avec beaucoup de difficultés 3 dragées de « Vanilone » avant midi. L'animal meurt dans la nuit.

A l'autopsie : Le foie présente des lésions d'Hépatite insulaire nécrosante, l'estomac des lésions très accentuées de gastrite hémorragique.

Observation N° IV.

Chien berger allemand, appartenant à M^me^ P..., rue du Languedoc, présenté le 7 décembre pour gastrite. Ses excréments sont décolorés et le foie est sensible à la palpation.

Les urines sont prélevées et analysées.

Pigments biliaires : + +.

Albumine : 0.

Le sérum également :

Urée : 0,10 g.

Polypeptides : 43,7 mg.

Thymol test : 32.

Sulfate de cuivre : 81.

Test à l'eau distillée : 14, 19, 28, 28.

On fait administrer par la propriétaire 6 dragées de « Vanilone » par jour en deux fois pendant huit jours.

Le 15 décembre : L'animal revient en clinique. Son appétit est excellent. Les excréments ont repris une couleur normale. Le foie n'est plus sensible.

L'analyse des urines révèle que les pigments biliaires sont absents.

Examen du sérum :

Urée : 0,20 g.

Polypeptides : 28 mg.

Thymol test: 14.

Sulfate de cuivre : 56.

Test à l'eau distillée : 0, 0, 0, 0.

Observation N° V.

Chien caniche noir, âgé de 13 mois, présenté le 11 janvier par M^me^ P..., rue Héliot à Toulouse.

L'animal présente une sensibilité du foie très accusée à la palpation. Ses excréments sont durs et décolorés.

Les urines renferment une forte proportion de pigments biliaires.

Dans le sang on note :
Urée : 0,10 g.
Polypeptides : 41 mg.

Le diagnostic de dyspepsie d'origine hépatique est porté. L'analyse du sérum donne avec :
Le Thymol test : 35.
Le sulfate de cuivre : 48.
Le test à l'eau distillée : 11, 0, 0, 0.

Un traitement au « Vanilone » : 6 dragées par jour en trois fois est instauré.

Le lundi matin 16: L'animal est représenté. Sa propriétaire lui a administré 36 dragées de « Vanilone ».

Une prise de sang révèle la présence de :
Urée : 0,10 g.
Polypeptides : 28 mg.
Thymol test : 29.
Sulfate de cuivre : 40.
Test à l'eau distillée : 33, 0, 0, 0.

Les pigments biliaires ont disparu des urines. Les excréments ont repris une consistance et une couleur normales.

L'appêtit qui avait disparu le 11 a refait son apparition.

Observation N° VI.

Epagneul breton, âgé de 20 mois, présenté par M. N..., place Dupeyron, en clinique de Médecine.

Le 16 janvier : Le foie et les reins sont très sensibles à la palpation.

Les excréments sont décolorés, l'anorexie totale.

Urines : Forte proportion de pigments biliaires et d'albumine.
Urée : 0,90 g.
Polypeptides : 49 mg.
Thymol test : 35.
Sulfate de cuivre : 81.
Test à l'eau distillée : 21, 0, 0, 0.

L'animal est atteint d'hépato-néphrite.

On fait administrer par le propriétaire 6 dragées de « Vanilone » en trois fois dans la journées. On injecte à la clinique 50 cc. de sérum glucosé.

Mardi 24 janvier : Le propriétaire ne représente l'animal que ce jour là, bien que le traitement au « Vanilone » ait été terminé le jeudi précédent (25 dragées).

L'animal a retrouvé sa gaieté et un appétit normal.

Les excréments sont normaux.

Urines : Plus de pigments biliaires.
Urée : 0,36 g.
Polypeptides : 34,7 mg.
Thymol test : 101.
Sulfate de cuivre : 205.
Test à l'eau distillée : 0, 0, 0, 0.

Observation N° VII.

Chien Groenendal, 6 mois, à M. C..., avenue de la IV° République, Lectoure (Gers). Présenté le 24 janvier.

L'animal est triste, son dos est voûté. L'anorexie est totale. On note une sensibilité accusée de l'hypochondre droit et des reins.

Urines : Forte proportion de pigments biliaires.
Urée : 0,87 g.
Polypeptides : 57,2 mg.
Albumine : 0,60 mg.
Thymol test : 21.
Sulfate de cuivre : 0.
Test à l'eau distillée : 0, 0, 0, 0.

La température étant de 41°3, le diagnostic de forme hépato-rénale de la maladie de Carré est porté.

Un traitement au « Vanilone » est instauré: 6 dragées par jour.

Lundi 29 janvier : L'animal ayant reçu 30 dragées de vanilone est représenté. L'état général s'est très nettement amélioré. La température est de 38°8. Depuis le samedi, il accepte la viande grillée et le lait écrémé.

Pigments biliaires : +.
Urée : 0,60 g.
Polypeptides : 33,9 mg.
Thymol test : 0.
Sulfate de cuivre : 82.
Test à l'eau distillée : 0, 0, 0, 0.

Le traitement au « Vanilone » est suspendu.

Observation N° VIII.

Chien danois, âgé de 8 ans, à M. D..., chemins des Vitarelles.

Il est hospitalisé le mardi 24 janvier, pour ictère hépatique, l'ictère leptospirosique et piroplasmique ayant été éliminés. L'animal est maigre, dans un état de déshydratation très prononcé. Sa température est de 37°5.

Pigments biliaires : + +.
Urée : 0,20 g.
Polypeptides : 45,4 mg.
Thymol test : 0.
Sulfate de cuivre : 61.
Test à l'eau distillée : 0, 0, 0, 0.

8 comprimés de « Vanilone » et 100 cc. de sérum glucosé sont administrés.

L'animal meurt le mercredi matin.

L'autopsie montre des lésions d'hépatite aiguë insulaire nécrosante et d'œdème pulmonaire.

⁂

Observation N° IX.

Chien Teckel noir et feu, âgé de 13 mois, appartenant à M. le Professeur B..., de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse. Présenté le 1er février.

Les excréments de cet animal sont décolorés. L'hypochondre droit est sensible à la palpation.

L'animal n'accepte que les tisanes tièdes et sucrées. Une analyse des urines est faite :

Pigments biliaires : + + +.
Sels biliaires : 0.
Indicanurie : +.
Albumine : Traces.
Glycosurie : O.

Sérum :

Urée : 0,17 g.
Polypeptides : 57,2 mg.
Thymol test : 19.
Sulfate de cuivre : 0.
Test à l'eau distillée : 9, 5, 0, 0.
Frottis de Sang : 0.

6 comprimés de « Vanilone » par jour.

Dès le samedi, 4 février, les excréments reprennent une couleur normale. La guérison survient rapidement. Les épreuves sérologiques reviennent à la normale.

⁂

Observation N° X.

Cheval de 3 ans, à M. E..., boulevard Omer-Sarraut, Carcassonne.

Il est hospitalisé le 3 février pour insuffisance hépatique.

Depuis quelques jours ses crottins sont décolorés, semi-liquides. L'appétit est fortement diminué.

Un examen des urines révèle la présence de pigments biliaires : (+ +).

Analyse du sérum :

Urée : 0,15 g. (normalement 0,25 à 0,35 g.).
Polypeptides : 37,8 mg. (normalement 10,5 mg. à 18 mg.).
Bilirubinémie : 19 mg. (6 à 9 mg. par litre de sang, normalement).
Thymol test : 1.
Sulfate de cuivre : 151.
Test à l'eau distillée : 61, 40, 20, 0.

On mélange à la ration d'avoine 30 dragées de « Vanilone » en deux fois dans la journée à partir du mardi 7.

Les 8, 9, 10, 11 février : 30 dragées par jour.

L'animal les absorbe très facilement, ne faisant aucune discrimination entre elles et les grains d'avoine.

Le 12 février: Les crottins ont repris une couleur normale. Ils sont encore un peu mous.

Le 14 : On administre les 30 dernières dragées. L'animal a donc ingéré 240 dragées. Les crottins sont normaux au point de vue consistance et couleur.

Les pigments biliaires ont disparu des urines.

Examen du sérum :

Urée : 0,20 g.
Polypeptides : 32 mg.
Thymol test : 11.
Sulfate de cuivre : 63.
Test à l'eau distillée : 53, 0, 0, 0.

L'animal quitte les Hôpitaux le 14 dans la journée.

Observation N° XI.

Chien Setter anglais, de 10 mois, présenté le 13 mars en clinique de Médecine par M. G..., rue Raymond-Taillade.

Depuis quelques jours, l'animal ne mange pas. Son état général est très gravement atteint. La température est de 40°3. Le foie et les reins sont très sensible à la palpation. On porte le diagnostic de forme Hépato-rénale de la maladie de Carré.

Urines :

Pigments biliaires : + +
Albumine : Traces.

Sérum :

Urée : 0,60 g.
Polypeptides : 53,7 mg.
$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$: 0,42.
Thymol test : 16.
Sulfate cuivre : 8.
Test à l'eau distillée : 7, 0, 0, 0.

Un traitement au « Vanilone » : 6 dragées par jours est instauré.

Le 18 mars : L'état général s'est nettement amélioré. La température est de 39°. Le chien n'accepte cependant pas encore les aliments, mais seulement les liquides : tisanes sucrées, lait écrémé.

Les pigments biliaires ont disparu des urines.

Sérum :

Urée : 0,40 g.
Polypeptides : 38 mg.
Cholestérol $\frac{E}{T}$: 0,63.
Thymoll test : 9.
Sulfate de cuivre : 8.
Test à l'eau distillée : 3, 0, 0, 0.

On fait poursuivre l'administration du « Vanilone » pendant 4 jours à la dose de 6 dragées par jour.

⁂

OBSERVATION N° XII.

Chienne Setter anglais, noire et feue, à M. M.... à Bressols, présentée le 13 mars pour forme hépato-rénale de la Maladie de Carré.

Urines :

Traces de pigments biliaires.
Albumine : Traces.

Sérum :

Urée : 0,10 g.
Polypeptides : 34 mg. - $\frac{\text{Polypeptides}}{\text{Urée}}$: 0,34.
Thymol test : 0.
Sulfate de cuivre : 0,

Test à l'eau distillée : 0, 0, 0, 0.

$$\text{Cholestérol } \frac{E}{T} : 0{,}61.$$

On injecte 50 cc. de sérum glucosé.

On fait administrer 6 comprimés de « Vanilone » par jour pendant 4 jours.

L'animal n'a pas été représenté en clinique.

⁂

OBSERVATION N° XIII.

Chienne Epagneul breton de 9 mois, présentée le 14 mars par M. L..., rue des Fleurs.

Elle est abattue, présente de l'anorexie, de la constipation, du purpura hémorragique généralisé : Pétéchies sur les muqueuses buccale et oculaire, suffusions sanguines sur la face inférieure de l'abdomen et la face interne des cuisses. La température est de 40°. L'hypochondre droit est très sensible à la palpation qui permet de déceler la présence d'un foie volumineux.

Analyse des urines :

Pigments biliaires : + +.

Analyse du sérum :

Urée : 0, 25 g.

Polypeptides : 59,8 mg.

$$\text{*Cholestérol* } \frac{E}{T} : 0{,}34.$$

Thymol test : 0.

Sulfate de cuivre : 0.

Test à l'eu distillée : 0, 0, 0, 0.

On conclut à un Purpura infectieux d'origine hépatique. 30 cc. de sérum glucosé sont injectés en clinique, et on fait administrer 8 comprimés de « Vanilone » le jour même.

Le 15 mars : La température est de 40°4.

30 cc. de sérum glucosé et 8 comprimés de « Vanilone ».

Le 16 mars : La température est de 39°8. Les suffusions snguines ont légèrement régressé. Mais la chienne présente du jetage muqueux et de la toux : la Maladie de Carré à laquelle le purpura a fait le lit, fait son apparition.

Une friction sinapisée sur chacun des côtés de la poitrine, une révulsion à la teinture d'iode sous la gorge, des fumigations d'eucalyptus sont administrées par le propriétaire.

30 cc. de sérum glucosé et 6 dragées de « Vanilone » sont ajoutés à ce traitement.

L'animal meurt chez son propriétaire dans la journée du 17.

***

Observation N° XIV

Chien caniche noir de 3 ans, à M^me^ B..., rue de la Pépinière, présenté le 25 mai pour hépato-néphrite.

Il ne mange pas. Son état général est assez atteint. On pratique une analyse des urines et du sérum.

Urines :

Pigments biliaires : + +.
Albumine : 0,70 g.

Sérum :

Urée : 0,30 g.
Polypeptides : 38 mg.
Cholestérol $\frac{E}{T}$: 0,49.

On lui administre 50 cc. de sérum glucosé ainsi que 6 dragées de « Vanilone ».

Le 26 mai : L'état général s'est aggravé. 50 cc. de sérum glucosé, 6 dragées de « Vanilone ».

L'animal meurt le 27.

⁂

OBSERVATION N° XV.

Chien griffon vendéen, 3 ans, appartenant à M^me^ B..., allées des Demoiselles, Toulouse, présenté en clinique le 18 mai.

L'anorexie est complète depuis plusieurs jours, les excréments décolorés et rares, le foie sensible à la palpation. On note des vomissements et de l'oligurie.

Urines :

Pigments biliaires : + +.
Albumine : 0,10 g.

Sang :

Urée : 0,80 g.
Polypeptides : 33,8 mg.
Cholestérol $\frac{E}{T}$: 0,55.

Pour traiter cette insuffisance hépato-rénale à allure

urémigène on fait ingérer à l'animal 6 dragées de « Vanilone » pendant 4 jours.

Le 22 mai : L'état général s'est considérablement amélioré puisque l'animal accepte la viande grillée et le lait écrémé. Les vomissements ont cessé. Les urines sont plus abondantes. La défécation est rétablie; le « Vanilone » a d'ailleurs une action laxative constante qu'il convient de souligner.

L'analyse des urines et du sérum confirme cette amélioration.

Urines :

Pigments biliaires : 0.
Albumine : 0,10 g.

Sang :

Urée : 0,45.
Polypeptides : 31 mg.
Cholestérol $\frac{E}{T}$: 0,65.

On fait poursuivre le traitement au « Vanilone » pendant deux jours à la dose de 6 dragées, puis 4, par jour pendant une semaine. Au bout de ce laps de temps, le chien est apparemment guéri.

⁂

Observation N° XVI.

Chien Dobermann de 4 mois, présenté le 27 mai par M^me^ S..., rue Saint-Rome, Toulouse.

L'animal présente depuis trois jours des alternatives de constipation et de diarrhée. Ses fécès sont décolorés,

L'examen des urines révèle la présence de pigments biliaires : + +. On fait prendre à l'animal, dont le foie est sensible, 6 dragées de « Vanilone » par jour.

Le 30 mai : La diarrhée et la constipation ont disparu. Le transit intestinal est de nouveau normal. Les pigments biliaires ont disparu des urines. Le traitement est suspendu.

***

Observation N° XVII.

Chien griffon Korthals, 13 mois, à M. M..., Caserne Pérignon, présenté le 16 juin à la clinique de Médecine.

L'état général est mauvais, l'anorexie complète, la température de 40°2. Les reins et le foie sont sensibles à la palpation. Les urines sont très rares. Les téguments sont fortement ictériques.

Urines :

Pigments biliaires : + + +.
Albumine : 0,80 g.

Sérum :

Bilirubine : 0,29 mg.
Urée : 0,40 g.
Polypeptides : 57 mg.
Cholestérol $\frac{E}{T}$: 0,35.

Thymol test : 35.
Sulfate de cuivre : 3.
Test à l'eau distillée : 11, 0, 0, 0.

50 cc. de sérum glucosé et 8 dragées de « Vanilone » sont administrés à l'animal.

Le 17 juin : L'animal succombe chez son propriétaire.

L'autopsie n'a malheureusement pu être pratiquée.

TABLEAU RECAPITULATIF DES MODIFICATIONS SANGUINES AVANT ET APRES LE TRAITEMENT

OBSERVATIONS	URÉE	POLYPEPTIDES	POLYPEPTIDES / URÉE	CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ / CHOLESTÉROL TOTAL	THYMOL TEST	SULFATE DE CUIVRE	TEST A L'EAU DISTILLÉE
N° 1	0,32 gr.	57,6 mg.	0,18	0,38	0	11	0, 0, 0, 0
N° 2	0,45 gr.	41,8 mg.	0,092				
	0,25 gr.	31 mg.	0,124				
N° 4	0,10 gr.	43,7 mg.	0,437		32	81	14, 19, 18, 28
	0,20 gr.	28 mg.	0,14		14	56	0, 0, 0, 0
N° 5	0,10 gr.	41 mg.	0,41		35	48	11, 0, 0, 0
	0,10 gr.	28 mg.	0,28		29	40	33, 0, 0, 0
N° 6	0,90 gr.	49 mg.	0,054		35	81	21, 0, 0, 0
	0,36 gr.	34,7 mg.	0,096		101	205	0, 0, 0, 0
N° 7	0,87 gr.	57,2 mg.	0,065		21	0	0, 0, 0, 0
	0,60 gr.	33,9 mg.	0,056		0	32	0, 0, 0, 0
N° 8	0,20 gr.	45,4 mg.	0,23		0	61	0, 0, 0, 0
N° 9	0,17 gr.	57,2 mg.	0,34		19	0	9, 5, 0, 0
N° 10	0,15 gr.	37,8 mg.	0,25		1	151	61, 40, 20, 0
	0,20 gr.	32 mg.	0,16		11	63	53, 0, 0, 0
N° 11	0,60 gr.	53,7 mg.	0,089	0,42	16	8	7, 0, 0, 0
	0,40 gr.	38 mg.	0,095	0,63	9	8	3, 0, 0, 0
N° 12	0,10 gr.	34 mg.	0,34	0,61	0	0	0, 0, 0, 0
N° 13	0,25 gr.	59,8 mg.	0,24	0,34	0	0	0, 0, 0, 0
N° 14	0,30 gr.	38 mg.	0,13	0,49			
N° 15	0,80 gr.	33,8 mg.	0,042	0,55			
	0,45 gr.	31 mg.	0,068	0,65			
N° 17	0,40 gr.	57 mg.	0,14	0,35	35	3	11, 0, 0, 0

Ce tableau permet de constater que les méthodes lentes ont été fidèles dans les dix-sept observations.

Il n'en est pas de même des tests rapides qui accusent tantôt une réaction négative pendant la période de maladie et la convalescence du sujet, tantôt ne se révèlent positifs que dans la deuxième de ces deux périodes. Les rares cas où leur valeur diminue d'une période à l'autre, attestant une amélioration, sont représentés par les Observations n^{os} 4, 5, 7, 11 pour le Thymol test, 4, 5, 10 pour le test au sulfate de cuivre.

Résultats cliniqués.

Les échecs que nous avons eus à déplorer sont au nombre de quatre : il faut, en effet, excepter l'Observation n° 13 où la mort est due à la Maladie de Carré.

Deux chiens atteints d'hépato-néphrite ont succombé. Mais peut-être peut-on attribuer l'échec de la médication à une intervention trop tardive, le caniche de M^me^ B..., et le griffon Korthals de M. M..., étant morts, le premier deux jours, le second un jour seulement après la présentation en clinique.

Seule l'Observation n° 8 relate la mort d'un animal atteint d'ictère d'origine hépatique.

Les guérisons enregistrées sont au nombre de dix.

Les symptômes digestifs ont disparu en cinq jours chez quatre hépatiques (Obs. n^os^ 4, 5, 9, 16.)

Deux cas d'ictères par insuffisance hépatique ont cédé au traitement par la Divanillydène-Cyclohexanone en une semaine (Obs. n^os^ 2, 10).

Cinq jours ont suffi pour amener une nette amélioration dans l'état général de quatre chiens atteints d'hépato-néphrite. La guérison complète a demandé une quinzaine de jours (Obs. n^os^ 6, 7, 11, 15).

Chapitre IV.

CONCLUSIONS

Des observations précédentes, il découle que :

1° ***Du point de vue diagnostique.***

Les tests rapides utilisés avec succès pour le diagnostic des Hépatopathies humaines ne semblent pas intéressants en Médecine Vétérinaire : il n'y a pas, en effet, de relation directe entre le degré de positivité de ces tests et les valeurs des fractions protidiques chez les animaux étudiés. Le mécanisme des réactions de floculation utilisées doit dépendre d'un système plus compliqué que la simple relation qui unit la fraction gamma-globulines au taux des albumines.

Les méthodes lentes présentent un intérêt indéniable.

De toutes celles utilisées, la détermination du rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$, est la plus intéressante à rechercher de par sa précision. Le rapport cholestérol $\frac{E}{T}$ peut être considéré comme un test précoce et fidèle de l'Insuffisance hépatique du cheval et du chien. Sa valeur diagnostique est supérieure à sa valeur pronostique. Il pourra donc être avantageusement couplé à d'autres méthodes d'exploration fonctionnelle du foie et en particulier au quotient $\frac{\text{Polypeptides}}{\text{Urée}}$.

2° *Du point de vue clinique.*

La Divanillydène-Cyclohexanone est un bon cholérétique et un bon cholagogue et doit être considérée comme un excellent médicament de l'Insuffisance hépatique.

Cette substance ayant donné, en outre, quelques résultats heureux dans l'insuffisance hépato-rénale de la Maladie de Carré ainsi que dans certains syndromes azotémiques ou urémigènes, mérite d'être essayée systématiquement dans le traitement de ces redoutables auto-intoxications.

Vu, le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire, Rapporteur :
E. DARRASPEN.

Vu, le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire :
P. PONS.

Vu, le Président de la thèse :
NANTA.

Vu, le Doyen :
LEFEBVRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Toulouse, le 24 janvier 1951.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

VINCENT (D.), SEGONZAC (G.). — Sérologie de l'Insuffisance hépatique (*Revue du Foie*, septembre-octobre 1947).

VINCENT (D.), GIRARD (M.). — Une nouvelle réaction sérologique de l'Insuffisance hépatique : Le Test à l'eau distillée.

DARRASPEN, FLORIO, EMANGARD, LACAZE. — *Compte rendu Société Biologie*, 1949, CXLIII, n^{os} 21-22, p. 1.422.

LACAZE. — Contribution à l'étude des Dyspepsies d'origine hépatique chez le chien (*Thèse Doctorat Vétérinaire*, Toulouse, 1949).

ROGER (J.), VENDEL. — La Divanillydène-Cyclohexanone. Médication Cholagogue et Cholérétique atoxique de synthèse régénératrice de la cellule hépatique.

DUBOIS. — Communication (juillet 1949).

DUBOIS (Ch.), VANLERENBERGHE (J.), VANLERENBERGHE-ROTRU (F.). — Action de la Divanillydène-Cyclohexanone sur la sécrétion et l'excrétion biliaires (*Compte rendu Société Biologie*, 1949, CXLIII, n^{os} 17-18, p. 1.210).

Martin (A.), Taleisnik (S.). — Réactions de floculation de la Céphaline, du Cholestérol, du Thymol et du Sulfate de cadmium chez quelques animaux de Laboratoire (*Compte rendu Société Biologie*, 1949, CXLIII, n^os^ 17-18, p. 1.270).

Meunier. — Electrophotomètre de Meunier.